

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2001-515058
(P2001-515058A)

(43) 公表日 平成13年9月18日 (2001.9.18)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
C 0 7 C 49/713		C 0 7 C 49/713	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/122		A 6 1 K 31/122	4 H 0 0 6
A 6 1 P 25/28		A 6 1 P 25/28	
43/00	1 0 1	43/00	1 0 1
C 0 7 C 49/743		C 0 7 C 49/743	B
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 46 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-509675 (P2000-509675)
(86) (22) 出願日 平成10年8月11日 (1998.8.11)
(85) 翻訳文提出日 平成12年2月8日 (2000.2.8)
(86) 国際出願番号 PCT/J P 98/03560
(87) 国際公開番号 WO99/08987
(87) 国際公開日 平成11年2月25日 (1999.2.25)
(81) 指定国 EP (A T, B E, C H, C Y, D E, D K, E S, F I, F R, G B, G R, I E, I T, L U, M C, N L, P T, S E), C A, J P, U S

(71) 出願人 明治乳業株式会社
東京都中央区京橋2丁目3番6号
(72) 発明者 バン リュー
フランス国 67084 ストラスブール、リュ
ブレイズ バスカル5 シー/オー
セントル ドゥ ニューロシミ
(72) 発明者 ガビー シュミット
フランス国 67084 ストラスブール、リュ
ブレイズ バスカル5 シー/オー
セントル ドゥ ニューロシミ
(74) 代理人 弁理士 有賀 三幸 (外4名)

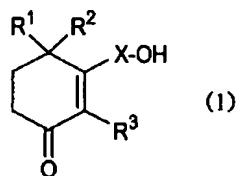
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シクロヘキセノン長鎖アルコール及びこれを含有する医薬

(57) 【要約】

【解決手段】 式 (1)

【化1】



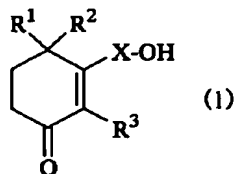
【式中、R¹、R²及びR³はそれぞれ水素原子又はメチル基を示し、Xは炭素数10～18のアルキレン又はアルケニレン基を示す】で表されるシクロヘキセノン長鎖アルコール及びこれを含有する医薬。

【効果】 優れた神経成長促進作用を有し、アルツハイマー痴呆症に対する予防及び治療薬として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式（1）

【化1】



〔式中、R¹、R²及びR³はそれぞれ水素原子又はメチル基を示し、Xは炭素数10～18のアルキレン又はアルケニレン基を示す〕

で表されるシクロヘキセノン長鎖アルコール。

【請求項2】 請求項1記載の化合物を有効成分とする医薬。

【請求項3】 請求項1記載の化合物を有効成分とする神経成長促進剤。

【請求項4】 請求項1記載の化合物を有効成分とする痴呆症予防・治療薬。

。

【請求項5】 請求項1記載の化合物及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

【請求項6】 請求項1記載の化合物の医薬としての使用。

【請求項7】 請求項1記載の化合物の有効量を患者に投与することを特徴とする痴呆症の処置方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は優れた神経成長促進作用を有し、痴呆症に代表される脳疾患の予防治療薬として有用なシクロヘキセノン長鎖アルコール及びこれを含有する医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

神経成長因子 (Nerve growth factor; NGF という) は、脳内の海馬や大脳皮質に特に多く存在し、神経細胞の分化や成長を促進し、機能維持や生存に必須な栄養因子である。末梢神経ではカテコラミン作動性ニューロン、脳ではコリン作動性ニューロンに作用する。アルツハイマー痴呆症はそのコリン作動性ニューロンの変性脱落が主要な病変とされることから、NGFを脳内に投与してアルツハイマー痴呆症の治療に用いる試みがなされている。しかし、NGFは分子量が12,000の蛋白質であるため血液脳関門を通過出来ず、ヒトに対する治療法としては現実的ではない。そこでNGF様作用を示す血液脳関門を通過し得る低分子量化合物や脳内でのNGF合成を高める化合物があれば、アルツハイマー痴呆症に有効な治療薬として期待できる。この考えに基づいて、NGF様作用を示す物質の探索が試みられ、これまでにn-ヘキサコサノール等の長鎖アルコールがin vitroでグリア細胞においてNGFを誘発し、神経突起を成長させること、in vivoで血液脳関門を通過し得ることが証明されている (特表平4-502167号公報)。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、n-ヘキサコサノールの作用は未だ充分満足できるものではない。

従って、本発明の目的は、経口投与が可能な脳内に移行しやすい化合物で、しかもn-ヘキサコサノール等の長鎖アルコールよりさらに低濃度で、脳内で神経突起の伸展を有する薬剤を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】

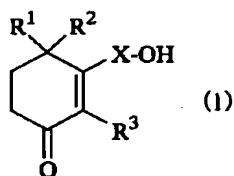
そこで、本発明者は、シクロヘキセノン骨格に着目し、その誘導体を数多く合成しその薬理作用を検討してきたところ、下記一般式（1）で表されるシクロヘキセノン長鎖アルコールが従来のn-ヘキサコサノールよりも低濃度で優れた神経成長促進作用を有し、さらにこの化合物はグリア細胞のNGFを誘発させるのではなく、直接的に神経突起に作用し伸展させる作用を有し、痴呆症等の脳疾患予防・治療用の医薬として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】

すなわち、本発明は、次の一般式（1）

【0006】

【化2】



【0007】

〔式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素原子又はメチル基を示し、Xは炭素数10～18のアルキレン又はアルケニレン基を示す〕
で表されるシクロヘキセノン長鎖アルコールを提供するものである。

【0008】

また本発明は、一般式（1）で表される化合物を有効成分とする医薬を提供するものである。

【0009】

また本発明は、一般式（1）で表される化合物を有効成分とする神経成長促進剤を提供するものである。

また本発明は、一般式（1）で表される化合物及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

更に本発明は、一般式（１）で表される化合物の医薬としての使用を提供するものである。

更にまた本発明は、一般式（１）で表される化合物の有効量を患者に投与することを特徴とする痴呆症の処置方法を提供するものである。

【0010】

【発明の実施の形態】

一般式（１）中、Xで示される炭素数10～18のアルキレン基及びアルケニレン基のうち、炭素数10～18のアルキレン基が好ましく、炭素数10～16のアルキレン基がより好ましい。また、当該アルキレン基及びアルケニレン基としては、直鎖又は分岐鎖のいずれでもよいが、直鎖のものがより好ましい。また、 R^1 、 R^2 及び R^3 はそれぞれ水素原子又はメチル基を示すが、少なくとも1個がメチル基である場合がより好ましい。

【0011】

本発明化合物は、水和物の形態で存在してもよい。また、本発明化合物には、各種の異性体が存在し得るが、これら異性体も本発明に含まれる。

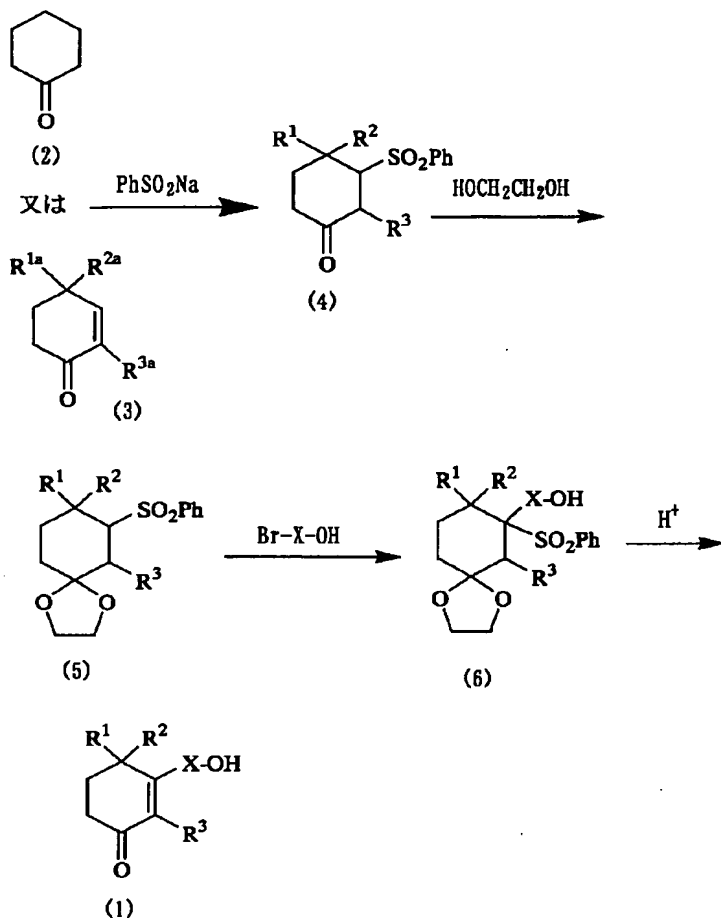
【0012】

本発明化合物（１）は、例えば製法A又は製法Bに従って製造することができる。

【0013】

【化3】

〔製法A〕



【0014】

〔式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 及び R^{3a} は水素原子又はメチル基を示すが、少なくとも1個はメチル基を示し、Phはフェニル基を示し、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記と同じ〕

【0015】

すなわち、シクロヘキサノン (2) 又はメチル置換2-シクロヘキセン-1-オン (3) にベンゼンスルフィン酸塩を酸の存在下に反応させて化合物 (4) とし、これにエチレングリコールを反応させてケタール体 (5) を得、次いで ω -ハロゲノアルカノール又は ω -ハロゲノアルケノールを反応させて化合物 (6) とし、これを酸処理することにより保護基を脱離せしめることにより本発明化合物 (1) が得られる。

【0016】

ここで原料として用いられるメチル置換2-シクロヘキセン-1-オン(3)は、メチル置換シクロヘキサノンにブチルリチウムの存在下トリアルキルシリルハライドを反応させた後、パラジウム系触媒の存在下に酸化することにより得られる。

【0017】

まず、シクロヘキサノン(2)又はメチル置換2-シクロヘキセン-1-オン(3)とベンゼンスルフィン酸塩、例えばベンゼンスルフィン酸ナトリウムとの反応は、塩酸、硫酸、リン酸等の酸の存在下、0~100℃の温度で5~40時間行うのが好ましい。

【0018】

化合物(4)とエチレングリコールとの反応は、無水パラトルエンスルホン酸などの縮合剤の存在下50~120℃の温度で1~10時間行うのが好ましい。

【0019】

ケタール体(5)に ω -ハロゲノアルカノールとしては、 ω -プロモアルカノールが好ましい。ケタール体(5)と ω -ハロゲノアルカノールとの反応は、ブチルリチウム等の金属化合物の存在下、低温条件で行うのが好ましい。

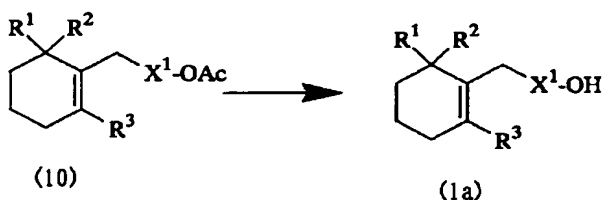
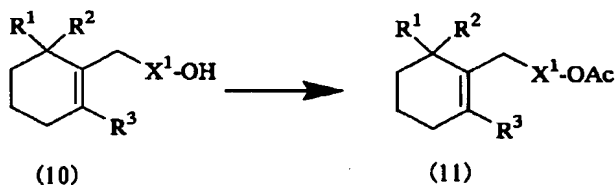
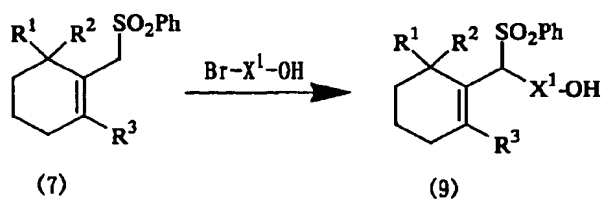
【0020】

得られた化合物(6)からフェニルスルホニル基及びケタール保護基を脱離せしめるには、例えばパラトルエンスルホン酸等の酸を反応させることにより行うのが好ましい。

【0021】

【化4】

〔製法B〕



【0022】

〔式中、 X^1 は炭素数9～17のアルキレン又はアルケニレン基を示し、Acはアシル基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 及びPhは前記と同じ〕

すなわち、化合物(7)〔例えばSynthesis, 1996, Nov.に準じて得られる〕に ω -ブromoアルコールを反応させて化合物(9)とし、次いでフェニルスルホニル基を脱離せしめて化合物(10)を得、このヒドロキシ基を保護して化合物(11)とした後酸化して化合物(12)とし、次いでヒドロキシ保護基を脱離せしめることにより化合物(1a)が得られる。

化合物(7)と化合物(8)との反応は、ブチルリチウム等の金属化合物の存在下、低温条件下で行うのが好ましい。

化合物(9)からフェニルスルホニル基を脱離せしめるには、例えばナトリウムアマルガムの存在下リン酸塩等を反応させることにより行なわれる。

化合物(10)のヒドロキシ保護基としては、アセチル基等が好ましく、保護反応は例えば化合物(10)に無水酢酸を反応させることにより行なわれる。

化合物(11)の酸化反応は、三塩化ルテニウム等の金属化合物の存在下、t

ーブチルヒドロパーオキサイド等のアルキルヒドロパーオキサイドを反応させることにより行なわれる。

化合物(12)の保護基の脱離反応は、炭酸カリウム等の塩基の存在下に加水分解するのが好ましい。

【0023】

かくして得られた本発明化合物(1)は、優れた神経突起の成長作用を有し、かつ低分子であることから血液脳関門を通過することから、神経細胞の変性脱落に基づく疾患、例えばアルツハイマー痴呆症に代表される痴呆症の予防・治療薬として有用である。

【0024】

本発明の医薬は、経口投与又は非経口投与(筋肉内、皮下、静脈内、坐薬等)のいずれでも投与できる。投与にあたっては、化合物(1)及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物とすることができる。

【0025】

経口用製剤を調製する場合には賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、カプセル剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性又は水性の懸濁液剤などとする。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロースなどが、結合剤としては例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドン等がある。

【0026】

崩壊剤としては例えばデンプン、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストラン、ペクチン等が、滑沢剤としては例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤は、顆粒剤には糖衣、ゼ

ラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差しつかえない。

【0027】

注射剤を調製する場合には必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤などを添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内注射剤とする。注射剤は溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調整の製剤としてもよい。また一投与量を容器に収納してもよく、また多投与量を同一の容器に収納してもよい。

【0028】

本発明医薬の投与量は、ヒトの場合成人1日当たり通常0.01～1000mg、好ましくは0.1～100mgの範囲である。また、動物の場合の投与量は、処置すべき動物の体重1kg当たり通常0.001～1000mg、好ましくは0.1～100mgの範囲である。この1日量を1日1回、あるいは2～4回に分けて投与する。

【0029】

【実施例】

以下、実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0030】

実施例1

(1) ベンゼンスルフィニク酸ナトリウム10.25gをシクロヘキサノン5mlと水30mlの溶液に加える。この溶液に1N塩酸60mlを滴下する。室温で24時間攪拌後、析出晶をろ過し、水、イソプロパノール、冷エーテルで洗浄する。イソプロパノールで再結晶し、白色結晶の3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサノン-1-オンを5.74gを得る。(収率97%)

【0031】

3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサノン-1-オン

分子量：238 ($C_{12}H_{14}O_2S$)

融点：83-85℃

TLC: (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.2

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.53-1.77 (m, 2H, H-5),
2.1-2.45 (m, 4H, H-4,6), 2.6 (d, J=9.1Hz, 2H, H-2),
3.2-3.4 (m, 1H, H-3), 7.5-7.7 (m, 3H, H ar. -3', 4'),
7.8-7.9 (m, 2H, H ar. -2').

$^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, CDCl_3) δ : 23.2 (C-5'), 23.5 (C-4'), 40.1 (C-6'),
(C-2'), 62.1 (C-3), 128.8 (C ar.-2'), 129.3 (C ar. -3'),
134 (C ar. -4'), 136.5 (C ar. -1'), 206.2 (C -1).

IR(KBr): 3053, 2966, 2926, 1708, 1582, 1450, 1304, 1288, 1228, 1198,
1159, 1138, 1084, 1062, 912, 765, 728, 693, 661, 605, 540.

UV(アセトニトリル) λ_{max} : 222nm (ϵ 3740), λ : 258 (ϵ 640),
264 (ϵ 905), 271 (ϵ 777).

MS(EI): 238.1 (M^+ , 0.3), 143 (PhSO_2H_2 , 0.2), 141 (PhSO_2 , 0.3),
125 (PhSO , 0.4), 120.1 ($(\text{CH}_2)_4\text{SO}_2$, 0.4), 110 (PhSH , 0.3),
97 (M-PhSO_2 , 100), 96 (シクロヘキセン, 17), 77 (Ph, 19),
69.1 ($(\text{CH}_2)_3\text{-CH=CH}_2$, 63.2), 55.1 ($(\text{CH}_2)_2\text{-CH=CH}_2$, 22).

元素分析 (%):

計算値: C; 60.5, H; 5.9

分析値: C; 60.4, H; 5.7.

【0032】

(2) 3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン-1-オン 5.3 g をベンゼン 60 ml に溶解した液に 1,2-エタンジオール 0.3 ml と無水パラトルエンスルホン酸 0.2 g を加える。反応液を 4 時間加熱還流させる。反応後、2 M 炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、エーテルで再結晶し、白色結晶の 1,1-(エチレンジオキシ)-3-(フェニルスルフォニル)-シクロヘキサン 6.1 g を得る。(収率 97%)

【0033】

1,1-(エチレンジオキシ)-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサ

ン

分子量 : 282(C₁₄H₁₈O₄S)

融点 : 93-95℃

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.26

¹H-NMR(200MHz,CDCl₃)_δ : 1.3-1.6 (m, 3H, H-5, 4a),

1.61 (t, J=12.5Hz, 1H, H-2a), 1.65-1.73 (m, 1H, H-4e),

1.75-2.05 (m, 2H, H-6),

2.12 (ddt, Jgem=12.5Hz, ³J=3.5Hz, ⁴J=2.5Hz, 1H, H-2e),3.21 (tt, ³J=12.5Hz, ³J=3.5Hz, 1H, H-3),3.84-3.99 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 7.5-7.7 (m, 3H, H ar.-3', 4'),

7.8-7.9 (m, 2H, H ar.-2').

¹³C-NMR(50MHz,CDCl₃)_δ : 21.8 (C-5), 24.5 (C-4), 33.9 (C-2'),34.1 (C-6'), 61.3 (C-3), 64.4 (O-CH₂-CH₂-O), 107.9 (C-1),

128.9 (C ar.-2'°), 129(C ar.-3'°), 133.6 (C ar.-4'),

136.9 (C ar.-1').

IR(KBr) : 3060, 2968, 2938, 2894, 1583, 1448, 1301, 1267, 1158,
1144, 1082, 1023, 939, 916, 838, 749, 718, 689.UV(アセトニトリル)_λ max : 221 nm (ε 4970), _λ : 258 (ε 710),
264 (ε 1010), 271 (ε 861).MS(Cl, NH₃) : 300.2 (MNH₄⁺, 0.3), 283.1 (MH⁺, 27), 256.1 (8),
141.1 (M-SO₂Ph, 83).

元素分析 (%) :

計算値 : C; 59.82, H; 6.32.

分析値 : C; 59.6, H; 6.4.

【 0 0 3 4 】

(3) 1, 1 - (エチレンジオキシ) - 3 - (フェニルスルフォニル) - シクロ
 ヘキサン 565 mg と トリフェニルメタン 4 mg の 5 ml テトラヒドロフラン (THF)
) 溶液にアルゴン気流下、-78℃でn-ブチルリチウム 2 ml の溶液を滴下する。
 。10分攪拌後、室温で1時間反応する。ヘキサメチルリン酸トリアミド (HM

P T) 1 mlを加え、再び -78°C に冷却し、10-ブロモ-1-デカノール159 mgの2 ml THF 溶液を滴下する。

-20°C で2時間反応後、飽和の塩化アンモニウム液に反応液を注ぐ。エーテルで溶液を抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、ヘキサン-酢酸エチルでのシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、無色オイルの1, 1-(エチレンジオキシ)-3-(10-ヒドロキシデシル)-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン265 mgを得る。(収率: 90%)

【0035】

1, 1-(エチレンジオキシ)-3-(10-ヒドロキシデシル)-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン

分子量: 438($\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{S}$)

TLC: (ヘキサン-酢酸エチル:6-4) $R_f=0.14$

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (s large, 14H, H-8a, H-14),

1.57 (q large, $^3J=6.5\text{Hz}$, 2H, H-15),

1.6-1.94 (m, 8H, H-4, 5, 6, 7),

1.98 (s, 2H, H-2), 3.64 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H, H-16),

3.86-3.92 (m, 4H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 7.5-7.7 (m, 3H, H ar.-3', 4'),

7.81-7.87 (m, 2H, H ar.-2').

$^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, CDCl_3) δ : 19 (C-5), 23.8 (C-14), 25.7 (C-7),

28.4 (C-4), 29.5 (C-10 a C-13), 30.2 (C-8), 30.5 (C-9),

32.7 (C-15), 34.5 (C-6), 35.7 (C-2), 62.9 (C-16),

63.8, 64.8 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 67.4 (C-3), 108.5 (C-1),

128.97 (C ar.-3''), 130.3 (C ar.-2''), 133.5 (C ar.-4'),

135.8 (C ar.-1').

IR(NaCl): 3510, 3063, 2926, 2853, 1585, 1447, 1286, 1140, 1096, 1083, 723, 693.

UV(アセトニトリル) λ_{max} : 218 nm (ϵ 8600), λ : 258 (ϵ 1050), 265 (ϵ 1300), 271 (ϵ 1150).

MS(Cl, NH₃) : 456.3 (MNH₄⁺, 36), 439.2 (MH⁺, 3.5),
 299.3 (MH₂-SO₂ Ph, 33), 297.2 (M-SO₂ Ph, 100), 141 (SO₂ Ph, 10),
 98.9 (C₆H₁₁O, 28).

【0036】

(4) 1, 1-(エチレンジオキシ)-3-(10-ヒドロキシデシル)-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン 193 mgのクロロホルム 3 ml及びアセトン 0.6 mlの溶液にパラトルエンスルホン酸 20 mgを加える。混合液を24時間50℃で反応する。飽和炭酸水素ナトリウム水 10 mlを加え、ジクロルメタンで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、ヘキサン-酢酸エチルでのシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、無色オイルの3-(10-ヒドロキシデシル)-2-シクロヘキサン-1-オン 86 mgを得る。(収率: 77%)

【0037】

3-(10-ヒドロキシデシル)-2-シクロヘキサン-1-オン
 分子量: 252 (C₁₆H₂₈O₂)

TLC: (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.33

¹H-NMR(200MHz,CDCl₃) δ : 1.28 (s large, 14H, H-8 a, H-14),
 1.44-1.59 (m, 2H, H-15), 1.97 (q, J=6.4Hz, 2H, H-5),
 2.1-2.4 (m, 6H, H-4, 6, 7), 3.64 (t, J=6.4Hz, 2H, H-16),
 5.87 (s, 1H, H-2).

¹³C-NMR(50MHz,CDCl₃) δ : 22.6 (C-5), 25.6 (C-14), 26.8 (C-4),
 29.3 (C-8 to C-13), 32.6 (C-15), 37.2 (C-7), 37.9 (C-6),
 62.7 (C-16), 125.5 (C-2), 166.9 (C-3), 200.1 (C-1) .

IR(NaCl) : 3446, 3058, 2926, 2854, 1665, 1624, 1446, 1301, 1152, 1125,
 1078, 728, 693.

UV(アセトニトリル) λ_{max} : 232 nm (ε 16050).

MS(EI) : 252.1 (M⁺, 9), 222.1 (8), 124 (12), 123 (C₆H₁₁O, 93),
 110 (100), 97 (C₆H₉O, 65), 95 (C₆H₇O, 22), 82 (64), 81 (13),
 79 (12), 66.9 (26), 55 (23).

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 76.14, H ; 11.18.

分析値 : C ; 75.8, H ; 10.9.

【 0 0 3 8 】

実施例 2

実施例 1 と同様にして 3 - (1 1 - ヒドロキシウンデシル) - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンを得る。

分子量 : 266 ($C_{17}H_{30}O_2$)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.2

融点 : 34-35℃

MS(EI) : 266.1 (M⁺, 9), 248.1 (M-H₂O, 2), 236.1 (8), 124 (11),
123 (C₈H₁₁O, 83), 109.9(100), 97(56), 95(C₆H₇O, 25), 82(51),
81(13), 79(12), 69(7), 66.9(23), 55(21).

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 76.64, H ; 11.35.

分析値 : C ; 76.4, H ; 11.6.

【 0 0 3 9 】

実施例 3

実施例 1 と同様にして 3 - (1 2 - ヒドロキシドデシル) - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンを得る。

分子量 : 280 ($C_{18}H_{32}O_2$)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.24

融点 : 35-36℃

MS(EI) : 280.3 (M⁺, 12), 262.1 (M-H₂O, 3), 250.1 (7),
150.9 (C₁₀H₁₅O, 5), 136.9 (C₉H₁₃O, 4), 124 (10),
123 (C₈H₁₁O, 84),
110 (100), 97 (51), 95 (C₆H₇O, 22), 82 (46), 81 (10), 78.9 (10),
66.9 (20), 55 (22).

元素分析 (%) :

計算値 : C; 77.07, H; 11.50.

分析値 : C; 77.1, H; 11.5.

【0040】

実施例 4

実施例 1 と同様にして 3 - (1 3 - ヒドロキシトリデシル) - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンを得る。

分子量 : 294 (C₁₉H₃₄O₂)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.26

融点 : 42-43℃

MS(EI) : 294.2 (M⁺, 8), 276.1 (M-H₂O, 2), 264.1 (5),

151 (C₁₀H₁₃O, 5), 136.9 (C₉H₁₃O, 4), 124 (9), 123 (C₈H₁₁O, 77),

111 (8), 109.9 (100), 97 (46), 95 (C₆H₇O, 20), 82 (36), 81.1 (10),

78.9 (8), 66.9 (18), 55 (21).

元素分析 (%) :

計算値 : C; 77.50, H; 11.64.

分析値 : C; 77.4, H; 11.5.

【0041】

実施例 5

実施例 1 と同様にして 3 - (1 4 - ヒドロキシテトラデシル) - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンを得る。

分子量 : 308 (C₂₀H₃₆O₂)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.28

融点 : 44-45℃

MS(EI) : 308.1 (M⁺, 10), 290.3 (M-H₂O, 3), 278.4 (6),

150.9 (C₁₀H₁₃O, 5), 137 (C₉H₁₃O, 3), 124 (8), 123 (C₈H₁₁O, 77),

111 (8), 119.9 (100), 97 (44), 95 (C₆H₇O, 19), 82 (30), 81.1 (8),

78.9 (7), 66.9 (18), 55 (20).

元素分析 (%) :

計算値 : C; 77.87, H; 11.76.

分析値：C；77.6，H；11.4.

【0042】

実施例6

(1) N，N-ジイソプロピルアミン7mlの20mlTHF溶液に-78℃にて、1.4Mのn-ブチルリチウム液35.4mlを滴下する。溶液を0℃で30分攪拌する。4-メチルシクロヘキサン-1-オン4mlの10mlTHF液に-78℃にて、先のジイソプロピルアミノリチウム(LDA)溶液を滴下する。-78℃で1時間攪拌後、トリメチルシリルクロライド6.5mlを滴下する。室温で1時間攪拌後、溶液を炭酸水素ナトリウム水に注ぎ、エーテルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、減圧蒸留し、4-メチル-1-(トリメチルシリルオキシ)-1-シクロヘキセンを5.83gを得る。(収率：96%)

【0043】

4-メチル-1-(トリメチルシリルオキシ)-1-シクロヘキサン

分子量：184(C₁₀H₂₀OSi)

TLC：(ヘキサン-酢酸エチル：8-2)Rf=0.8

¹H-NMR(200MHz,CDCl₃) δ ：0.17 (s, 9H, Si-(CH₃)₃),

0.94 (d, J=6.2Hz, 3H, H-7), 1.2-1.43 (m, 1H, H-4),

1.57-1.76 (m, 3H, H-3, 6), 1.88-2.14 (m, 3H, H-5),

4.8-4.83 (m, 1H, H-2).

¹³C-NMR(50MHz,CDCl₃) δ ：0.3 (Si-(CH₃)₃), 21.2 (C-7), 28.3 (C-4),

29.6 (C-5), 31.3 (C-6), 32.3 (C-3), 103.5 (C-2), 150.1 (C-1).

IR(NaCl)：3052, 3021, 2954, 2926, 1670, 1457, 1371, 1252, 1190,

1046, 892, 844.

【0044】

(2) 4-メチル-1-(トリメチルシリルオキシ)-1-シクロヘキセン3.53gの70mlジメチルスルホキシド(DMSO)溶液に酢酸パラジウムを触媒量加え、6時間酸素を導入し攪拌する。0℃で水を加え、ろ過後、エーテルで抽出する。有機層を減圧下溶媒を留去し、残渣をヘキサン-水に溶解しヘキサンで

抽出する。ヘキサン層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去し、4-メチル-2-シクロヘキセン-1-オンのオイルを得る。(収率72%)

【0045】

4-メチル-2-シクロヘキセン-1-オン

分子量：110($C_7H_{10}O$)

TLC：(ヘキサン-酢酸エチル：8-2)Rf=0.35

1H -NMR(200MHz, $CDCl_3$) δ ：1.15(d, $J=7.1$ Hz, 3H, H-7),

1.56-1.76(m, 1H, H-5a), 2.1(dqa, $J_{gem}=13.3$ Hz, $^3J=4.9$ Hz, 1H, H-5e),

2.26-2.48(m, 2H, H-6), 2.49-2.62(m, 1H, H-4),

5.94(dd, $^3J=10.1$ Hz, $^4J=2.5$ Hz, 1H, H-2),

6.79(ddd, $^3J=10.1$ Hz, $^3J=2.7$ Hz, $^4J=1.5$ Hz, 1H, H-3).

^{13}C -NMR(50MHz, $CDCl_3$) δ ：20.1 (C-7), 29.6 (C-5), 30.9 (C-4),

36.8 (C-6), 128.4 (C-2), 156.2 (C-3), 199.7 (C-1).

IR(NaCl)：3025, 2958, 2932, 1683, 1617, 1458, 1391, 1375, 1251, 1094, 1053, 1016, 828, 750.

【0046】

(3) ベンゼンスルフィニック酸ナトリウム 3.0 g を 4-メチル-2-シクロヘキセン-1-オン 1.52 g と水 9 ml の溶液に加える。この溶液に 1 N 塩酸 18 ml を滴下する。室温で 24 時間攪拌後、析出晶をろ過し、水、イソプロパノール、冷エーテルで洗浄する。イソプロパノールで再結晶し、白色結晶の 4-メチル-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキセン-1-オンを得る。(収率72%)

【0047】

4-メチル-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキセン-1-オン

分子量：252($C_{13}H_{16}O_2S$)

融点：71-74℃

TLC：(ヘキサン-酢酸エチル：6-4)Rf=0.2

1H -NMR(200MHz, $CDCl_3$), -trans δ ：1.32 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, H-7),

1.5–1.7 (m, 1H, H-5), 2.15–2.3 (m, 1H, H-5),
 2.35–2.5 (m, 3H, H-4,6), 2.55–2.68 (m, 2H, H-2),
 3.17 (ddd, J=8Hz, J=6.6Hz, J=6.4Hz, 1H, H-3),
 7.52–7.72 (m, 3H, H ar.-3', 4'), 7.83–7.9 (m, 2H, H ar.-2'),
 -cis δ : 1.44 (d, J=7.1Hz, 3H, H-7), 1.75–1.9 (m, 1H, H-5),
 1.95–2.1 (m, 1H, H-5), 2.23–2.5 (m, 3H, H-4, 6),
 2.73–2.9 (m, 2H, H-2), 3.34 (dt, J=12.9Hz, J=4Hz, 1H, H-3),
 7.52–7.72 (m, 3H, H ar.-3', 4'), 7.83–7.9 (m, 2H, H ar.-2').

$^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, CDCl_3), -trans δ : 20.3 (C-7), 28.5 (C-4), 30.4 (C-5),
 37.9 (C-6*), 38.6 (C-2*), 66.3 (C-3), 128.6 (C ar.-2'°),
 129.1 (C ar.-3'°), 133.9 (C ar.-4'), 137.2 (C ar.-1'),
 206.6 (C-1) .
 -cis δ : 13 (C-7), 27.2 (C-4), 31.1 (C-5), 35.9 (C-6*), 36.9 (C-2*),
 64.6 (C-3), 128.3 (C ar.-2'°), 129.1 (C ar.-3'°),
 133.9 (C ar.-4'), 138 (C ar.-1'), 206.6 (C-1) .

MS(EI) : 111.1 (M-SO₂ Ph, 88), 110.1 (27), 83, 15 (32), 77.1 (29),
 69.1 (36), 55.2 (100)

【0048】

(4) 4-メチルー3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサノン-1-オン 2
 . 45 g をベンゼン 40 ml に溶解した液に 1, 2-エタングジオール 0.7 ml と無
 水パラトルエンスルホン酸 0.2 g を加える。反応液を4時間加熱還流させる。
 反応後、2 M炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで3回抽出する。有機層
 を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、エ
 ーテルで再結晶し、白色結晶の 1, 1-(エチレンジオキシ)-4-メチルー3
 -(フェニルスルフォニル)-シクロヘキサンを得る。(収率 97%)

【0049】

1, 1-エチレンジオキシ-4-メチルー3-フェニルスルホニル-シクロヘ
 キサン

分子量 : 296(C₁₅H₂₀O₄S)

融点：105–106℃

TLC：(ヘキサン-酢酸エチル：6–4)Rf=0.3

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3), –trans δ : 1.23(d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H, H-7),

1.37–1.77 (m, 6H, H-2a, 4, 5, 6),

1.84 (ddd, $J_{\text{gem}}=12.9\text{Hz}$, $^3J=3.7\text{Hz}$, $^4J=2.7\text{Hz}$, 1H, H-2e),

3.02 (ddd, $^3J=13\text{Hz}$, $^3J=10.3\text{Hz}$, $^3J=3.7\text{Hz}$, 1H, H-3),

3.71–3.91 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O),

7.48–7.67 (m, 3H, H ar.-3', 4'), 7.8–7.88 (m, 2H, H ar.-2')

–cis δ : 1.18 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H, H-7), 1.37–1.77 (m, 4H, H-5, 6),

1.84 (ddd, $J_{\text{gem}}=13\text{Hz}$, $^3J=3.7\text{Hz}$, $^4J=2.7\text{Hz}$, 1H, H-2e),

2.02 (t, $J=13\text{Hz}$, 1H, H-2a), 2.30–2.45 (m, 1H, H-4),

3.29 (dt, $^3J=13\text{Hz}$, $^3J=3.7\text{Hz}$, 1H, H-3),

3.71–3.91 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 7.48–7.67 (m, 3H, H ar.-3', 4'),

7.8–7.88 (m, 2H, H ar.-2').

$^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, CDCl_3), –trans δ : 20.4 (C-7), 31.9 (C-4), 32.6 (C-5),

34.1 (C-6), 35.8 (C-2), 64.4 (CH₂-O), 66.8 (C-3), 107.9 (C-1),

128.6 (C ar.-2''), 129 (C ar.-2''), 133.5 (C ar.-4'),

138 (C ar.-1').

–cis δ : 12.4 (C-7), 26.7 (C-4), 29.2 (C-5, 6), 32 (C-2), 64.1 (C-3),

64.4 (CH₂-O), 108.2 (C-1), 128.3 (C ar.-2', 3'), 133.5 (C ar.-4'),

138.5 (C ar.-1').

IR(KBr) : 3060, 2968, 2938, 1583, 1448, 1301, 1267, 1158, 1144, 1082,
1023, 939, 916, 838, 749, 718, 689.

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 60.79, H ; 6.8.

分析値 : C ; 60.5, H ; 6.9.

【 0 0 5 0 】

(5) 1, 1 – (エチレンジオキシ) – 4 – メチル – 3 – (フェニルスルフォニ
ル) – シクロヘキサン 560 mg と トリフェニルメタン 4 mg の 5 ml THF 溶液にア

ルゴン気流下、 -78°C でn-ブチルリチウム1.8mlの溶液を滴下する。10分攪拌後、室温で1時間反応する。HMP T 1mlを加え、再び -78°C に冷却し、10-ブロモ-1-デカノール166mgの2ml THF 溶液を滴下する。 -20°C で2時間反応後、飽和の塩化アンモニウム液に反応液を注ぐ。エーテルで溶液を抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、ヘキサン-酢酸エチルでのシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、無色オイルの1, 1-(エチレンジオキシ)-3-(10-ヒドロキシデシル)-4-メチル-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサンを得る。(収率: 97%)

【0051】

1, 1-(エチレンジオキシ)-3-(10-ヒドロキシデシル)-4-メチル-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン

分子量: 452($\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{S}$)

TLC: (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.14

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.13 (d, J=6Hz, 3H, H-17),

1.28 (s large, 12H, H-9 a, H-14),

1.43-1.6 (m, 9H, H-4, 5, 7, 8, 15), 1.67 (m, 1H, H-2),

1.87 (dd, Jgem=12.5Hz, J=3Hz, 1H, H-6e),

2.14 (t large, J=12.5Hz, 1H, H-6a), 2.43 (dd, Jgem=13.8Hz,

4 J=2.5Hz, 1H, H-2), 3.63 (t, J=6.5Hz, 2H, H-16),

3.83-3.97 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 7.49-7.68 (m, 3H, H ar.-3', 4'),

7.80-7.88 (m, 2H, H ar.-2').

$^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, CDCl_3) δ : 16.1 (C-17), 24.4 (C-14), 25.6 (C-5'),

25.8 (C-7'), 29.5 (C-9, C-13), 30.3 (C-8), 32.7 (C-15),

34.9 (C-6), 35.5 (C-4), 36.2 (C-2), 62.8 (C-16),

63.9, 65.1 (O-CH₂-CH₂-O), 71.2 (C-3), 108.4 (C-1),

128.7 (C ar.-3'), 130.1 (C ar.-2'), 133.3 (C ar.-4'),

136.8 (C ar.-1').

IR(NaCl): 3510, 3063, 2926, 2853, 1584, 1286, 1140, 1096, 1083.

MS(Cl-NH_3) : 40.3 (MNH_4^+ , 2), 313.3 ($\text{MH}_2\text{-SO}_2\text{ Ph}$, 23),
 312.3 ($\text{MH-SO}_2\text{ Ph}$, 19), 311.2 ($\text{MH-SO}_2\text{ Ph}$, 100), 255.1 (19),
 155 (5), 99 (59), 81 (5), 78 (9).

【0052】

(6) 1, 1-(エチレンジオキシ)-3-(10-ヒドロキシデシル)-4-メチル-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン 235 mgのクロロホルム 20 ml及びアセトン 4 mlの溶液にパラトルエンスルホン酸 20 mgを加える。混合液を24時間50℃で反応する。飽和炭酸水素ナトリウム水 10 mlを加え、ジクロルメタンで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、ヘキサン-酢酸エチルでのシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、無色オイルの3-(10-ヒドロキシデシル)-4-メチル-2-シクロヘキサン-1-オンを得る。(収率: 75%)

【0053】

3-(10-ヒドロキシデシル)-4-メチル-2-シクロヘキサン-1-オン

分子量: 266($\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2$)

CCM: (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.2

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.18 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H, H-17),
 1.27 (s large, 12H, H-9 to, H-14), 1.40-1.57 (m, 4H, H-8, 15),
 1.76 (dqa, $J_{\text{gem}}=13.3\text{Hz}$, $J=5.8\text{Hz}$, 1H, H-5e), 2.01-2.13 (m, 1H, H-5a),
 2.15-2.26 (m, 2H, H-7), 2.28-2.56 (m, 3H, H-4, 6),
 3.63 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H, H-16), 5.8 (s large, 1H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, CDCl_3) δ : 17.6 (C-17), 25.6 (C-14), 26.9 (C-5),
 29.2 (C-9, C-13), 30 (C-8), 32.6 (C-15), 32.8 (C-4), 34 (C-7),
 35.4 (C-6), 62.6 (C-16), 124.6 (C-2), 170.7 (C-3), 199.7 (C-1).

IR(NaCl) : 3450, 3058, 2926, 2854, 1665, 1624, 1055, 1043.

UV(アセトニトリル) λ_{max} : 288 nm (ϵ 10840).

MS(EI) : 266.1 (M^+ , 31), 248.1 ($\text{M-H}_2\text{O}$, 6), 236.1 (21),
 165 ($\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}$, 8), 151 ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}$, 5), 138 (14),

137 (C_9H_9O , 100), 123.9 (98), 111 (85), 110 (21),
109 (C_7H_7O , 38), 96 (56), 95 (29), 82.1 (11), 81 (29),
78.9 (15), 69 (10), 67 (29), 55 (38).

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 76.64, H ; 11.35.

分析値 : C ; 76.5, H ; 11.5.

【0054】

実施例 7

実施例 6 と同様にして 3 - (1 1 - ヒドロキシウンデシル) - 4 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンを得る。

分子量 : 280($C_{18}H_{32}O_2$)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.21

MS(EI) : 280.1 (M^+ , 25), 262.1 ($M-H_2O$, 7), 250.1 (21),

165 ($C_{11}H_{17}O$, 7), 151 ($C_{10}H_{15}O$, 5), 138.1 (13),

137 (C_9H_9O , 100), 123.9 (94), 111 (86), 110 (20),

109 (C_7H_7O , 41), 96 (46), 95.1 (26), 82.1 (10), 81 (28),

78.9 (15), 69 (12), 67 (28), 55 (35).

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 77.09, H ; 11.50.

分析値 : C ; 76.9, H ; 11.3.

【0055】

実施例 8

実施例 6 と同様にして 3 - (1 2 - ヒドロキシドデシル) - 4 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンを得る。

分子量 : 294($C_{19}H_{34}O_2$)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.22

MS(EI) : 294.1 (M^+ , 29), 276.1 ($M-H_2O$, 8), 264.1 (21),

165 ($C_{11}H_{17}O$, 7), 151 ($C_{10}H_{15}O$, 4), 138.1 (12),

137 (C_9H_9O , 100), 123.9 (88), 111 (73), 110 (17),

109 (C_7H_5O , 36), 96 (37), 95.1 (22), 82 (9), 80.9 (28),
78.9 (13), 69 (12), 67 (25),
55 (32).

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 77.50, H ; 11.65.

分析値 : C ; 77.2, H ; 11.5.

【0056】

実施例 9

実施例 6 と同様にして 3 - (1 3 - ヒドロキシトリデシル) - 4 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンを得る。

分子量 : 308 ($C_{20}H_{36}O_2$)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4) R_f =0.25

MS(EI) : 308.1 (M^+ , 31), 290.1 ($M-H_2O$, 10), 278.1 (21),

164.9 ($C_{11}H_{17}O$, 9), 151 ($C_{10}H_{15}O$, 4), 138.1 (12),

137 ($C_9H_{13}O$, 90), 123.9 (100), 111 (73), 110 (17),

109 (C_7H_5O , 40), 96 (33), 94.9 (26), 81 (25), 79 (13), 69 (14),

67 (23), 55 (37).

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 77.87, H ; 11.76.

分析値 : C ; 77.6, H ; 11.5.

【0057】

実施例 10

実施例 6 と同様にして 3 - (1 4 - ヒドロキシテトラデシル) - 4 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンを得る。

分子量 : 322 ($C_{21}H_{38}O_2$)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4) R_f =0.3

MS(EI) : 322.2 (M^+ , 37), 304.1 ($M-H_2O$, 12), 292.1 (21),

164.9 ($C_{11}H_{17}O$, 9), 151 ($C_{10}H_{15}O$, 4), 138.1 (12),

137 (C_9H_{13} , 98), 123.9 (100), 111 (69), 110 (17),

109 (C₇H₅O, 43), 96 (30),

94.9 (24), 81 (24), 78.9 (13), 69 (15), 67 (25), 55 (37).

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 78.20, H ; 11.88.

分析値 : C ; 78.6, H ; 11.9.

【 0 0 5 8 】

実施例 1 1

(1) ベンゼンスルフィニック酸ナトリウム 5.98 g を 4, 4-ジメチルー 2-シクロヘキセン-1-オン 3 ml と水 30 ml の溶液に加える。この溶液に 1 N 塩酸 40 ml を滴下する。室温で 24 時間攪拌後、析出晶をろ過し、水、イソプロパノール、冷エーテルで洗浄する。イソプロパノールで再結晶し、白色結晶の 4, 4-ジメチルー 3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン-1-オンを得る。(収率 89%)

【 0 0 5 9 】

4, 4-ジメチルー 3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン-1-オン
分子量 : 266(C₁₄H₁₈O₃S)

融点 : 84-86℃

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル : 6-4) R_f = 0.3

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 1.52 (s, 6H, H-7, 8),

1.67 (ddd, J_{gem}=14Hz, ³J=12.3Hz, ³J=4.4Hz, 1H, H-5a),

1.85 (ddd, J_{gem}=14Hz, ³J=6.2Hz, ³J=4.4Hz, 1H, H-5e),

2.26 (ddd, J_{gem}=15.5Hz, ³J=4.6Hz, ⁴J=2Hz, 1H, H-2e),

2.29 (dtd, J_{gem}=15.7Hz, ³J=4.4Hz, ⁴J=2Hz, 1H, H-6e),

2.51 (dddd, J_{gem}=15.7Hz, ³J=12.3Hz, ³J=6.2Hz, ⁴J=1Hz, 1H, H-6a),

2.75 (ddd, J_{gem}=15.5Hz, ³J=12.2Hz, ⁴J=1Hz, 1H, H-2a),

3.18 (dd, ³J=12.2Hz, ³J=4.6Hz, 1H, H-3),

7.52-7.7 (m, 3H, H ar.-3', 4'), 7.82-7.88 (m, 2H, H ar.-2').

¹³C-NMR(50MHz, CDCl₃) δ : 21.3 (C-7), 30 (C-8), 34.8 (C-4), 37.1 (C-6),

38.9 (C-2), 40.8 (C-5), 69 (C-3), 128.4 (C ar.-2''),

129.3 (C ar.-3''), 133.8 (C ar.-4'), 139.1 (C ar.-1'),
207.1 (C-1).

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 63.13, H ; 6.8.

分析値 : C ; 63, H ; 6.6.

【0060】

(2) 4, 4-ジメチル-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン-1-オン 4.4 g をベンゼン 45 ml に溶解した液に 1, 2-エタンジオール 1.1 ml と無水パラトルエンスルホン酸 0.3 g を加える。反応液を 4 時間加熱還流させる。反応後、2 M 炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、エーテルで再結晶し、白色結晶の 4, 4-ジメチル-1, 1-(エチレンジオキシ)-3-(フェニルスルフォニル)-シクロヘキサンを得る。(収率 84 %)

【0061】

4, 4-ジメチル-1, 1-(エチレンジオキシ)-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン

分子量 : 310(C₁₆H₂₂O₄S)

融点 : 113-115℃

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4) R_f=0.36

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 1.27 (s, 3H, H-7), 1.34-1.41 (m, 1H, H-5),

1.37 (s, 3H, H-8), 1.45-1.78 (m, 4H, H-2e, 5, 6),

2.01 (t, ³J=13.1Hz, 1H, H-2a),

3.15 (dd, ³J=13.1Hz, ³J=3.4Hz, 1H, H-3),

3.6-3.93 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 7.50-7.67 (m, 3H, H ar.-3', 4'),

7.86-7.90 (m, 2H, H ar.-2').

¹³C-NMR(50MHz, CDCl₃) δ : 20 (C-7), 30.6 (C-8), 30.8 (C-6),

32.5 (C-2), 34.5 (C-4), 40.8 (C-5), 64 (O-CH₂-CH₂-O),

64.3 (O-CH₂-CH₂-O), 68.8 (C-3), 108.1 (C-1), 128.3 (C ar.-2''),

129 (C ar.-3''), 133.3 (C ar.-4'), 139.9 (C ar.-1').

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 61.91, H ; 7.14.

分析値 : C ; 62, H ; 7.1.

【0062】

(3) 4, 4-ジメチル-1, 1-(エチレンジオキシ)-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン 930 mg とトリフェニルメタン 4 mg の 5 ml THF 溶液にアルゴン気流下、-78℃でn-ブチルリチウム 2.93 ml の溶液を滴下する。10分攪拌後、室温で1時間反応する。HMPT 1 ml を加え、再び-78℃に冷却し、10-プロモ-1-デカノール 236 mg の 2 ml THF 溶液を滴下する。

-20℃で2時間反応後、飽和の塩化アンモニウム液に反応液を注ぐ。エーテルで溶液を抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、ヘキサン-酢酸エチルでのシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、無色オイルの4, 4-ジメチル-1, 1-(エチレンジオキシ)-3-(10-ヒドロキシデシル)-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサンを得る。(収率: 94%)

【0063】

4, 4-ジメチル-1, 1-(エチレンジオキシ)-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン

分子量 : 466(C₂₆H₄₀O₂S)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4) Rf=0.15

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 1.17 (s, 3H, H-7),

1.05-1.4 (m, 14H, H-8 to H-14), 1.42 (s, 3H, H-18),

1.49-1.64 (m, 2H, H-15), 1.77-2.00 (m, 4H, H-2, 6),

2.6 (d, Jgem=14.3Hz, 1H, H-2), 3.65 (t, J=6.3Hz, 2H, H-16),

3.77-3.96 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 7.47-7.66 (m, 3H, H ar.-3', 4'),

7.83-7.88 (m, 2H, H ar.-2').

¹³C-NMR(50MHz, CDCl₃) δ : 24.1 (C-14), 25.4 (C-17, 18), 25.7 (C-7),

29.5 (C-10 to C-13), 30.2 (C-8), 31.1 (C-2'), 31.5 (C-6'),
 32.7 (C-15), 33.3 (C-9), 38.1 (C-4), 38.6 (C-5), 62.9 (C-16),
 63.8 et 64.7 (O-CH₂-CH₂-O), 75 (C-3), 108.9 (C-1),
 128.8 (C ar.-2'), 129.8 (C ar.-3'), 133.2 (C ar.-4'),
 140.7 (C ar.-1').

IR(NaCl) : 3474, 3064, 2925, 2853, 1590, 1464, 1447, 1297, 1135,
 1078, 729, 692.

MS(CI-NH₃) : 484.3 (MNH₄⁺, 12), 327.3 (44), 326.3 (22),
 325.3 (M-SO₂Ph, 100), 282.2 (5), 265.2 (6), 255.2 (5), 174.9 (8),
 160 (6), 99 (17).

【0064】

(4) 4, 4-ジメチル-1, 1-(エチレンジオキシ)-3-(10-ヒドロキシデシル)-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン 400mgのクロロホルム 30ml及びアセトン 6mlの溶液にパラトルエンスルホン酸 20mgを加える。混合液を24時間50℃で反応する。飽和炭酸水素ナトリウム水 10mlを加え、ジクロルメタンで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、ヘキサン-酢酸エチルでのシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、無色オイルの4, 4-ジメチル-3-(10-ヒドロキシデシル)-2-シクロヘキセン-1-オンを得る。(収率: 78%)

【0065】

4, 4-ジメチル-3-(10-ヒドロキシデシル)-2-シクロヘキサン-1-オン

分子量: 280(C₁₈H₃₂O₂)

TLC: (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.25

¹H-NMR(200MHz,CDCl₃)_δ: 1.16 (s, 6H, H-17, 18),

1.30 (s large, 12H, H-9 to H-15), 1.42-1.63 (m, 4H, H-8, 15),

1.85 (t, J=6.6Hz, 2H, H-5), 2.19 (t, J=7Hz, 2H, H-7),

2.44 (t, J=6.6Hz, 2H, H-6), 3.64 (t, J=6.4Hz, 2H, H-16),

5.79 (s, 1H, H-2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, CDCl_3) δ : 25.7 (C-14), 26.4 (C-17, 18), 27.4 (C-8),
 29.4 (C-9 to C-13), 31.9 (C-7), 32.7 (C-15), 34.2 (C-6), 35.6 (C-4),
 37.9 (C-5), 62.9 (C-16), 124.2 (C-2), 172.9 (C-3), 199.6 (C-1).
 $\text{IR}(\text{NaCl})$: 3425, 2928, 2853, 1660, 1610, 1464, 1412, 1366, 1330, 1276,
 1245, 867.

UV(アセトニトリル) λ_{max} : 232 nm (ϵ 12120).

MS(EI) : 280 (M^+ , 24), 262.1 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$, 4), 250.1 (21), 224 (8),
 196.1 (6), 179 ($\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}$, 8), 152.1 (12), 151 ($\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}$, 100),
 138 (35), 125.1 (34), 124.1 (31), 123 (39), 121 (13), 110 (23),
 109 (27), 107 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{O}$, 11), 96 (27), 95 (36), 82 (12), 81 (21),
 79 (16), 69 (15), 67 (29), 55.1 (33).

元素分析 (%) :

計算値 : C; 77.09, H; 11.50.

分析値 : C; 77.3, H; 11.4.

【0066】

実施例 12

実施例 11 と同様にして 3-(11-ヒドロキシウンデシル)-4,4-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オンを得る。

分子量 : 294($\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_2$)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4) Rf =0.25

MS(EI) : 294 (M^+ , 14), 276.1 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$, 4), 264.1 (23), 249.1 (5),
 238.1 (6), 210.1 (4), 195.1 (5), 179 ($\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}$, 8), 152.1 (13),
 151 ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}$, 100), 138 (30), 125.1 (40), 124.1 (31), 123 (43),
 121 (14), 110 (24), 109 (28), 107 ($\text{C}_7\text{H}_7\text{O}$, 10), 97 (20), 79 (16),
 69 (18), 67 (32), 55 (38).

元素分析 (%) :

計算値 : C; 77.50, H; 11.64.

分析値 : C; 77.4, H; 11.4.

【0067】

実施例 1 3

実施例 1 1 と同様にして 3 - (1 2 - ヒドロキシドデシル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンを得る。

分子量 : 308 ($C_{20}H_{36}O_2$)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.27

MS(EI) : 308 (M^+ , 19), 290.1 ($M-H_2O$, 5), 278.1 (25), 263.1 (6),
252.1 (6), 209.1 (6), 179 ($C_{12}H_{18}O$, 8), 152.1 (12),
151 ($C_{10}H_{14}O$, 100), 138 (26), 125.1 (35), 124(28), 123 (40),
121 (13), 110.1 (18), 109 (22), 96 (21), 95 (32), 82 (10),
81 (17), 79 (12), 69 (16), 67 (25), 55 (37).

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 77.87, H ; 11.76.

分析値 : C ; 78, H ; 11.7.

【 0 0 6 8 】

実施例 1 4

実施例 1 1 と同様にして 3 - (1 3 - ヒドロキシトリデシル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンを得る。

分子量 : 322 ($C_{21}H_{38}O_2$)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.3

MS(EI) : 322.2 (M^+ , 19), 304 ($M-H_2O$, 6), 292.2 (22), 277.1 (6),
266.1 (5), 223.1 (5), 179 ($C_{12}H_{18}O$, 8), 152.1 (13),
151 ($C_{10}H_{14}O$, 100), 138 (25), 125.1 (34), 124.1 (28), 122.9 (48),
121 (14), 110 (18), 109 (23), 96.1 (21), 95 (33), 83.1 (10),
81 (18), 79 (12), 69 (18), 67 (24), 55 (40).

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 78.20, H ; 11.88.

分析値 : C ; 78.4, H ; 11.6.

【 0 0 6 9 】

実施例 1 5

実施例 11と同様にして 3-(14-ヒドロキシテトラデシル)-4,4-ジメチル-2-シクロヘキサン-1-オンを得る。

分子量: 336($C_{22}H_{40}O_2$)

TLC: (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.3

MS(EI): 336.2 (M^+ , 20), 318 ($M-H_2O$, 6), 306.2 (6), 291.2 (5),

280.1 (5), 237.1 (5), 179.1 ($C_{12}H_{19}O$, 9), 152.1 (13),

151 ($C_{10}H_{17}O$, 100), 138 (30), 125.1 (33), 124 (29), 122.9 (56),

110 (17), 109 (25), 96.1 (22), 95 (33), 83.1 (12), 81.1 (19),

79 (12), 69 (20), 67 (28), 55 (40).

元素分析 (%):

計算値: C; 78.51, H; 11.98.

分析値: C; 78.3, H; 12.1.

【0070】

実施例 16

(1) ベンゼンスルフィニック酸ナトリウム 2.9 g を 2-メチル-2-シクロヘキサン-1-オン 1.5 g と水 8 ml の溶液に加える。この溶液に 1 N 塩酸 16 ml を滴下する。室温で 24 時間攪拌後、析出晶をろ過し、水、イソプロパノール、冷エーテルで洗浄する。イソプロパノールで再結晶し、白色結晶の 2-メチル-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン-1-オンを得る。(収率 93 %)

【0071】

2-メチル-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン-1-オン

分子量: 252($C_{13}H_{18}O_2S$)

TLC: (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.25

1H -NMR(200MHz, $CDCl_3$), -cis δ : 1.41 (d, $J=7.19$ Hz, 3H, H-7),

1.49-1.68 (m, 1H, H-5), 1.96-2.33 (m, 4H, H-4, 5, 6e),

2.57 (ddd, $J=14.8$ Hz, $J=12.5$ Hz, $J=6.2$ Hz, 1H, H-6a),

2.85-3.01 (m, 1H, H-2), 3.31 (dt, $^3J=11.2$ Hz, $^3J=4.1$ Hz, 1H, H-3),

7.54-7.73 (m, 3H, H ar.-3', 4'), 7.87-7.92 (m, 2H, H ar.-2').

$^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, CDCl_3), -trans δ : 14.7 (C-7), 22.7 (C-5), 24.6 (C-4),
 39.2 (C-6), 45 (C-2), 68.2 (C-3), 128.7 (C ar.-2''),
 129.3 (C ar.-3''), 133.9 (C ar.-4'), 138.2 (C ar.-1'),
 209.2 (C-1).
 -cis δ : 12.7 (C-7), 20.2 (C-5), 23.2 (C-4), 36.9 (C-6), 44 (C-2),
 65 (C-3), 128.3 (C ar.-2''), 129.3 (C ar.-3''), 133.9 (C ar.-4'),
 138.2 (C ar.-1'), 209.2 (C-1).

【0072】

(2) 2-メチル-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサノール 1
 . 4 g をベンゼン 20 ml に溶解した液に 1, 2-エタングジオール 0.41 ml と無
 水パラトルエンスルホン酸 0.1 g を加える。反応液を 4 時間加熱還流させる。
 反応後、2 M 炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出する。有機層
 を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、エ
 ーテルで再結晶し、白色結晶の 1, 1-(エチレンジオキシ)-2-メチル-3
 -(フェニルスルホニル)-シクロヘキサノールを得る。(収率 95%)

【0073】

1, 1-エチレンジオキシ-2-メチル-3-(フェニルスルホニル)-シク
 ロヘキサノール

分子量 : 296($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$)

融点 : 76-77°C

TLC : (ヘキサノール-酢酸エチル:6-4) Rf=0.4

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3), -trans δ : 1.24 (d, J=6.8Hz, 3H, H-7),
 1.32-1.53 (m, 2H, H-5), 1.60-1.85 (m, 4H, H-4, 6),
 2.12 (dpa, $^3\text{J}=11.3\text{Hz}$, $^3\text{J}=6.8\text{Hz}$, 1H, H-2),
 3.14 (dt, $^3\text{J}=11.3\text{Hz}$, $^3\text{J}=3.5\text{Hz}$, 1H, H-3),
 3.83-3.99 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 7.49-7.68 (m, 3H, H ar.-3', 4'),
 7.83-7.93 (m, 2H, H ar.-2').
 -cis δ : 1.24 (d, J=7.1Hz, 3H, H-7), 1.32-1.53 (m, 2H, H-5),
 1.60-1.85 (m, 4H, H-4, 6), 2.43 (dpa, $^3\text{J}=7.1\text{Hz}$, $^3\text{J}=3.6\text{Hz}$, 1H, H-2),

3.34 (dt, $^3J=12.3\text{Hz}$, $^3J=3.6\text{Hz}$, 1H, H-3),

3.83-3.99 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 7.48-7.67 (m, 3H, H ar.-3', 4'),

7.8-7.88 (m, 2H, H ar.-2').

$^{13}\text{C-NMR}(50\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$, -trans δ : 11.7 (C-7), 21.5 (C-5), 27.2 (C-4),

34.3 (C-6), 40.6 (C-2), 65.3 (O-CH₂-CH₂-O), 67 (C-3), 110 (C-1),

128.5 (C ar.-2''), 129 (C ar.-3''), 133.4 (C ar.-4'),

138.7 (C ar.-1').

-cis δ : 10.1 (C-7), 19 (C-5), 21.5 (C-4), 29 (C-6), 36.4 (C-2),

63.8 (C-3), 64.3 (O-CH₂-CH₂-O), 110.2 (C-1), 128.4 (C ar.-2''),

129 (C ar.-3''), 133.4 (C ar.-4'), 139 (C ar.-1').

元素分析 (%) :

計算値 : C; 60.79, H; 6.8.

分析値 : C; 61, H; 6.7.

【0074】

(3) 1, 1-(エチレンジオキシ)-2-メチル-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン 304 mg とトリフェニルメタン 4 mg の 5 ml THF 溶液にアルゴン気流下、-78℃でn-ブチルリチウム 1.02 ml の溶液を滴下する。10分攪拌後、室温で1時間反応する。HMP T 1 ml を加え、再び-78℃に冷却し、10-ブロモ-1-デカノール 90 mg の 2 ml THF 溶液を滴下する。-20℃で2時間反応後、飽和の塩化アンモニウム液に反応液を注ぐ。エーテルで溶液を抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、ヘキサン-酢酸エチルでのシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、無色オイルの 1, 1-(エチレンジオキシ)-3-(10-ヒドロキシデシル)-2-メチル-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサンを得る。(収率: 92%)

【0075】

1, 1-(エチレンジオキシ)-3-(10-ヒドロキシデシル)-2-メチル-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン

分子量 : 452(C₂₂H₄₀O₃S)

TLC: (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.2

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.14 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H, H-17),

1.27 (s large, 14H, H-8 to H-14), 1.42-1.75 (m, 6H, H-5, 7, 15),

1.85 (qa, $J=6.8\text{Hz}$, 1H, H-2), 2.15-2.33 (m, 4H, H-4, 6),

3.63 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H, H-16), 3.71-4.06 (m, 4H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$),

7.48-7.67 (m, 3H, H ar.-3', 4'), 7.84-7.89 (m, 2H, H ar.-2').

$^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, CDCl_3) δ : 7.7 (C-17), 18.7 (C-5), 23.7 (C-14),

25 (C-4), 25.6 (C-7), 29.4 (C-9 to C-13), 30.3 (C-8), 32.6 (C-15),

34.9 (C-6), 43 (C-2), 62.6 (C-16), 64, 65.5 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$),

72 (C-3), 110.3 (C-1), 128.6 (C ar.-3''), 130 (C ar.-2''),

133.3 (C ar.-4'), 137.2 (C ar.-1').

IR(NaCl): 3515, 3063, 2926, 2853, 1585, 1286, 1140, 1098, 1083.

【0076】

(4) 1, 1-(エチレンジオキシ)-3-(10-ヒドロキシデシル)-2-メチル-3-(フェニルスルホニル)-シクロヘキサン 388mgのクロロホルム 30ml及びアセトン 6mlの溶液にパラトルエンスルホン酸 20mgを加える。混合液を24時間50℃で反応する。飽和炭酸水素ナトリウム水 10mlを加え、ジクロルメタンで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、ヘキサン-酢酸エチルでのシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、無色オイルの3-(10-ヒドロキシデシル)-2-メチル-2-シクロヘキセン-1-オンを得る。(収率: 45%)

【0077】

3-(10-ヒドロキシデシル)-2-メチル-2-シクロヘキセン-1-オン

分子量: 266($\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2$)

TLC: (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.2

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (s large, 12H, H-9 to H-14),

1.44-1.63 (m, 4H, H-8, 15), 1.76 (s, 3H, H-17),

1.91 (q, $J=6.3\text{Hz}$, 2H, H-5), 2.18-2.41 (m, 6H, H-4, 6, 7),

3.64 (t, J=6.5Hz, 2H, H-16).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, CDCl_3) δ : 10.7 (C-17), 22.4 (C-5), 25.7 (C-14),
27.3 (C-4), 29.5 (C-9 to C-13), 30.8 (C-8), 32.7 (C-15), 35.2 (C-7),
37.6 (C-6), 62.8 (C-16), 130.6 (C-2), 159.4 (C-3), 199.6 (C-1).

IR(NaCl) : 3455, 2926, 2853, 1665, 1620, 1450, 1120, 1055.

MS(EI) : 266.2 (M^+ , 7), 137 (51), 125 (9), 124 (100), 111 (15),
109 (11), 96 (15), 67 (11), 55.1 (11).

元素分析 (%) :

計算値 : C; 76.64, H; 11.35.

分析値 : C; 76.4, H; 11.7.

【0078】

実施例 17

実施例 16 と同様にして 3- (11-ヒドロキシウンデシル) -2-メチル-
2-シクロヘキセン-1-オンを得る。

分子量 : 280($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.24

MS(EI) : 280.2 (M^+ , 6), 137 (43), 125 (9), 124 (100), 111 (14),
109 (9), 96 (13), 67 (7), 55.1 (11).

元素分析 (%) :

計算値 : C; 77.09, H; 11.50.

分析値 : C; 76.8, H; 11.3.

【0079】

実施例 18

実施例 16 と同様にして 3- (12-ヒドロキシドデシル) -2-メチル-
2-シクロヘキセン-1-オンを得る。

分子量 : 294($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2$)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.26

MS(EI) : 294.2 (M^+ , 6), 137 (44), 125 (10), 124 (100), 111 (14),
109 (9), 96 (13), 67.1 (7), 55.1 (11).

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 77.50, H ; 11.64.

分析値 : C ; 77.6, H ; 11.8.

【0080】

実施例 19

実施例 16 と同様にして 3- (13-ヒドロキシトリデシル) -2-メチル-2-シクロヘキセン-1-オンを得る。

分子量 : 308 ($C_{20}H_{36}O_2$)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4) $R_f=0.28$

MS(EI) : 308.2 (M^+ , 6), 138 (6), 137 (40), 125 (9), 124 (100),

111 (15), 109 (8), 96 (11), 55.1 (10).

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 77.87, H ; 11.76.

分析値 : C ; 78, H ; 11.5.

【0081】

実施例 20

実施例 16 と同様にして 3- (14-ヒドロキシテトラデシル) -2-メチル-2-シクロヘキセン-1-オンを得る。

分子量 : 322 ($C_{21}H_{38}O_2$)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4) $R_f=0.3$

MS(EI) : 322.2 (M^+ , 6), 137 (45), 125 (9), 124 (100), 111 (15),

109 (9), 96 (10), 67.1 (7), 55.1 (10).

元素分析 (%) :

計算値 : C ; 78.20, H ; 11.88.

分析値 : C ; 78.5, H ; 11.9.

【0082】

実施例 21

(1) 1-フェニルスルホニル-2, 6, 6-トリメチル-1-シクロヘキセン 1 g 及びトリフェニルメタン (4 mg) を含む乾燥テトラヒドロフラン (8ml) の溶液

にアルゴンガス雰囲気下 -78°C でn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.4 M, 3当量) 4 mlを加えた。10分攪拌後、室温でヘキサメチルリン酸トリアミド1.5 mlを加えた。この温度で1時間30分後混合物を -78°C に冷却し、11-ブロモウンデカノール439 mg (1.75 mmol, 1当量)をゆっくり加えた。混合物を -20°C で3時間攪拌し、飽和アンモニウムクロリド溶液40 mlに加えた。得られた溶液をエーテルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色固体として1-(12-ヒドロキシドデシル-1-フェニルスルホニル)-2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン(ヘキサン-酢酸エチル:8-2~6-4)を622 mg(収率79%)得た。

TLC:(ヘキサン-酢酸エチル:5-5) $R_f=0.43$

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3), δ : 0.87(s, 3H, H-19), 0.97(s, 3H, H-20),

1.16(s, br. 14H, H-10, to H-16), 1.2-1.57(m, 8H, H-4, 5, 9, 17),

1.94(s, 3H, H-21), 1.98-2.25(m, 4H, H-8, 3),

3.61(t, $J=6.8$ Hz, 1H, H-18), 3.71(t, $J=6.8$ Hz, 1H, H-7),

7.48-7.65(m, 3H, H ar.-3', 4'), 7.86-7.92(m, 2H, H ar.-2'),

$^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz), δ : 19(C-4), 23(C-21), 25.7(C-16), 28.5(C-8),

28.9(C-19, 20), 29.4(C-9 to C-15), 31.2(C-17), 32.7(C-3),

35.9(C-6), 39.8(C-5), 63(C-18), 67.9(C-7),

128.4(C ar.-2'), 130.5(C-2), 133.5(C ar.-4'), 137.8(C-1),

141.8(C ar.-1')

融点: $77-78^{\circ}\text{C}$

【0083】

実施例22

1-(12-ヒドロキシドデシル-1-フェニルスルホニル)-2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン579 mg (1.29 mmol, 1当量)を含む乾燥エタノール溶液25 mlに、アルゴンガス雰囲気下 0°C で NaHPO_4 366 mg (2当量)及び水銀ナトリウムアマルガム4 g (6%Na)を加えた。混合物を室温が4時下攪拌した後1N HClで冷却し、エーテルで3回抽出し、飽和NaH

CO₂で洗浄した。次に硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。
 残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、無色オイルとして1-(12-
 アセトキシドデシル)-2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン350mg
 (収率88%) (ヘキサン-酢酸エチル:8-2)を得た。

【0084】

TLC:(ヘキサン-酢酸エチル:8-2) Rf=0.52

GC:40-280℃ (20℃/min) 10.73min;

¹H-NMR(200MHz,CDCl₃), δ:0.96(s,6H,H-19,20),

1.27(s,br,16H,H-9 to H-16), 1.35-1.54(m,8H,H-4,5,8,17),

1.57(s,3H,H-21), 1.83-2.03(m,4H,H-3,7),

3.62(t,J=6.5Hz,2H,H-18).

¹³C-NMR(50 MHz), δ:19.6(C-4), 19.8(C-21), 25.7(C-16),

28.6(C-19,20), 28.9(C-8), 29.6(C-9 to C-15), 30.5(C-17),

32.8(C-3'), 32.81(C-7'), 34.8(C-6), 39.8(C-5), 63(C-18),

126.3(C-2), 137.8(C-1).

IR:3330(broad,O-H), 2925, 2852(w,C-H), 1466(s,C-H), 1112(s,C-O)

【0085】

実施例23

1-(12-ヒドロキシドデシル-1-フェニルスルホニル)-2,6,6-
 トリメチル-1-シクロヘキセン316mg(1.026mmol)を含む溶液に
 、無水酢酸(7ml)及びピリジン(7ml)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌
 した後5% HClで冷却し、エーテルで抽出し、水で洗浄した。次に硫酸マグネ
 シウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、無色オイルとして1-(12-アセト
 キシドデシル)-2,6,6-トリメチル-1-シクロヘキセン(収率98%)
 を得た。

【0086】

TLC:(ヘキサン-酢酸エチル:5-5) Rf=0.75

GC:40-280℃ (20℃/min) 11.02;

¹H-NMR(200MHz,CDCl₃), δ:0.96(s,6H,H-19,20), 1.27(s,br,16H,H-9 to H-16),

1.35–1.54(m, 8H, H-4, 5, 8, 17), 1.57(s, 3H, H-21), 1.83–2.03(m, 4H, H-3, 7),

2.04(s, 3H, $\text{CH}_3\text{-COO}$), 4.04(t, J=6.6Hz, 2H, H-18).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz), δ : 19.5(C-4), 19.8(C-21), 20.9($\text{CH}_3\text{-COO}$), 25.9(C-16),

28.6(C-19, 20), 28.9(C-8), 29.6(C-9 to C-15), 30.5(C-17),

32.7(C-7), 32.75(C-3), 34.8(C-6), 39.9(C-5), 64.6(C-18),

126.3(C-2), 137.8(C-1), 171.2($\text{CH}_3\text{-COO}$).

IR $_{\nu}$: 2925, 2852(w, C-H), 1744(w, C=O), 1466(s, C-H), 1238(w, C-O)

実施例 2 4

1-(12-アセトキシドデシル)-2, 6, 6-トリメチル-1-シクロヘキセン 321 mg (0.92 mmol, 1当量) を含むシクロヘキサン溶液 6 ml に、水 0.8 ml、ルテニウムトリクロリドヒドレート 1.3 mg (0.7 mmol) 及び 70% tBuOOH 1.26 ml (10当量) を加えた。溶液を室温で 6 時間攪拌し、セライトで濾過し、濾液を 10% Na_2SO_3 溶液に加えた。溶液をエーテル抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン-酢酸エチル (95–15~90–10) で溶出し、無色オイルとして 3-(12-アセトキシドデシル)-2, 4, 4-トリメチル-2-シクロヘキセン-1-オン 227 mg (収率 53%) を得た。

【0087】

TLC:(ヘキサン-酢酸エチル:3-7):Rf=0.68

GC:40–280°C (20°C/min) 12.2min, 99%.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz), δ : 1.13(s, 6H, H-19, 20), 1.26(s, br, 16H, H-9 to H-16),

1.35–1.69(m, 4H, H-8, 17), 1.73(s, 3H, H-21), 1.78(t, J=7.5Hz, 2H, H-5),

2.02(s, 3H, $\text{CH}_3\text{-COO}$), 2.11–2.19(m, 2H, H-7),

2.43(t, J=6.8Hz, 2H, H-6), 4.03(t, J=6.8Hz, 2H, H-18).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz), δ : 11.5(C-21), 20.9($\text{CH}_3\text{-COO}$), 25.8(C-16), 26.8(C-19, 20),

28.8(C-8), 29.1(C-17), 29.5(C-9 to C-15), 30.45(C-7), 34.2(C-5),

36.2(C-4), 37.3(C-6), 64.5(C-18), 130.5(C-2), 165(C-3),

171($\text{CH}_3\text{-COO}$), 199(C-1).

IR:2925, 2852(w,C-H), 1741(w,C=O), 1667(w,C-O), 1607(s,C=C),
1468(s,C-H), 1239(w,C-O).

【0088】

実施例 25

3-(12-アセトキシドデシル)-2,4,4-トリメチル-2-シクロヘキセン-1-オン 132 mg (0.36 mmol, 1.5 当量) を含むメタノール溶液 (8 ml) に水 3 滴及び K_2CO_3 74 mg (0.54 mmol, 1.5 当量) を加えた。室温で 2 時間 30 分攪拌した後、5% HCl で pH を 7 に調整し、エーテル抽出し硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン-酢酸エチル (8-2~7-3) で溶出し、無色オイルとして 3-(12-ヒドロキシドデシル)-2,4,4-トリメチル-2-シクロヘキセン-1-オン 94 mg (収率 81%) を得た。

【0089】

TLC:(ヘキサン-酢酸エチル:7-3)Rf=0.2

GC:40-280℃ (20℃/min) 12min, 99%;

1H -NMR(200MHz), δ : 1.13(s, 6H, H-19, 20), 1.26(s, br, 16H, H-9 to H-16),
1.35-1.69(m, 4H, H-8, 17), 1.73(s, 3H, H-21), 1.77(t, J=7.5Hz, 2H, H-5),
2.11-2.19(m, 2H, H-7), 2.43(t, J=6.8Hz, 2H, H-6),
3.61(t, J=6.8Hz, 2H, H-18).

^{13}C -NMR(50MHz), δ : 11.4(C-21), 25.7(C-16), 26.8(C-19, 20), 28.8(C-8),
29.5(C-9, to C-15), 30.45(C-7), 32.7(C-17), 34.2(C-5), 36.2(C-4),
37.3(C-6), 62.9(C-18), 130.4(C-2), 165.4(C-3), 199(C-1).

IR:3440(broad OH); 2925, 2852(w,C-H), 1666(w,C=O), 1605(s,C=C),
1467(s,C-H)

【0090】

実施例 26-29

実施例 21-25 と同じ方法で、以下の化合物を得た。() 内の数値は、ヘキサン:酢酸エチル=7:3 での TLC の Rf 値を示す。

【0091】

実施例 26

3-(13-ヒドロキシトリデシル)-2,4,4-トリメチル-2-シクロ
ヘキセン-1-オン (Rf=0.2)

【0092】

実施例 27

3-(14-ヒドロキシテトラデシル)-2,4,4-トリメチル-2-シク
ロヘキセン-1-オン (Rf=0.25)

【0093】

実施例 28

3-(15-ヒドロキシペンタデシル)-2,4,4-トリメチル-2-シク
ロヘキセン-1-オン (Rf=0.29)

【0094】

実施例 29

3-(16-ヒドロキシペンタデシル)-2,4,4-トリメチル-2-シク
ロヘキセン-1-オン (Rf=0.26)

【0095】

試験例 神経突起成長作用

胎児ラット大脳半球由来ニューロン(13~15日)を使用し、培養は本発明者が発表した方法(Borg J., et al. Dev. Brain Res. 1985, 18, 37)に準じて行った。解離した細胞は、35-mmのポリリジンでコートしたディッシュに細胞数 1.5×10^5 の濃度になるようにまき、DMEM培養液(インシュリン、トランスフェリン、プロゲステロン、セレン酸ナトリウム、プテスシンを添加)3mlを加えた。化合物は、エタノールで 5×10^{-8} Mに溶解し、細胞は3日培養液を代えないで培養する。それから培養細胞は、2%グルタルアルデヒド入のPBSで固定し、ニューロンをphase-contrast顕微鏡にて観察し、撮影した。結果を表1に示す。

【0096】

表1

化合物	神経成長への影響
-----	----------

陰性対照	0
実施例 8	+++
実施例 9	++++
実施例 10	++++
実施例 12	++
実施例 13	+++
実施例 14	+++
実施例 15	+++
実施例 18	++
実施例 19	+++
実施例 20	++++
実施例 27	++++
実施例 28	++++

線維芽細胞成長因子 ++

0：影響なし、+：わずかな影響、++：少しの影響、+++：強い影響

>160%、++++：強い影響>200%、-：毒性あり、--：強い毒性あり

【0097】

表1から明らかなように、本発明化合物（1）は、極めて低用量で優れた神経突起成長作用を有することがわかる。

【0098】

【発明の効果】

本発明化合物（1）は、強い神経成長促進作用を示すことから、アルツハイマー痴呆症等に対する予防及び治療薬として有用である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Patent Application No. PCT/JP 98/03560	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07C49/713 C07C403/16 A61K31/12	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07C A61K	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.
A	EP 0 593 831 A (MEDAFOR) 27 April 1994 see claims 1-7
A	WO 91 05754 A (MEDAFOR) 2 May 1991 see page 39 - page 43; claims 1-7
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.	
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 2 November 1998	Date of mailing of the international search report 09/11/1998
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5010 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 631 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3010	Authorized officer Bonneville, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP 98/03560

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Although claim 7 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inter.: natl Application No

PCT/JP 98/03560

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0593831 A	27-04-1994	AU 5423894 A	08-06-1994
		DE 69200126 D	07-07-1994
		WO 9411343 A	26-05-1994
WO 9105754 A	02-05-1991	FR 2653117 A	19-04-1991
		FR 2658185 A	16-08-1991
		AT 136540 T	15-04-1996
		CA 2044162 A	14-04-1991
		DE 69026496 D	15-05-1996
		EP 0448697 A	02-10-1991
		JP 4502167 T	16-04-1992
		US 5447959 A	05-09-1995
		US 5243094 A	07-09-1993

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	識別記号	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 403/08		C 0 7 C 403/08	
(72)発明者	フローレンス キーリング フランス国 67084 ストラスブール、リ ュ・ブレイズ バスカル5 シー／オー セントル ドゥ ニューロシミ		
(72)発明者	セリーヌ ジルランダ フランス国 67084 ストラスブール、リ ュ・ブレイズ バスカル5 シー／オー セントル ドゥ ニューロシミ		
(72)発明者	山田 昌司 東京都墨田区緑1丁目26番11号 明治乳業 株式会社栄養・医薬開発部内		
(72)発明者	須磨 幸恵 東京都墨田区緑1丁目26番11号 明治乳業 株式会社栄養・医薬開発部内		
F ターム (参考)	4C206 AA01 AA02 AA03 CB25 KA01 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA37 MA43 MA51 MA55 MA57 MA61 MA72 MA75 MA86 NA14 ZA15 ZA16 ZB21 4H006 AA01 AA03 AB21 UC11 UC22		